

「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」

領域代表者挨拶

反応集積化の合成化学という新領域の形成と 物質創成への貢献

吉田潤一（領域代表、京都大学大学院工学研究科）



有機合成化学は生物活性物質や機能性材料などの合成を通じ医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献してきましたが、高度の活性や機能を発揮する有機分子の構築において依然として合成法が研究遂行上の律速となっていることも否めません。合成化学をさらに発展させ時代の要請に即応させるためには、今までに蓄積された莫大な知識に立脚しより効率的なものへと再構築するとともに、新しい視点や斬新な手法を導入し新たな高みへと飛躍する必要があります。本領域の目的は、時間的・空間的な反応集積化に着目し、短寿命活性種制御という特長を活かして従来達成困難であった分子変換法の構築を目指すとともに、それを実際の生物活性物質合成や機能性物質合成への展開を通じて実践的合成法に成熟させることです。

本領域で提唱する反応集積化の合成化学とは、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させて新しい直截的かつ効率的分子変換法を組立て、それらを利用して各種生物活性や機能をもった有機分子を精密かつ迅速に合成する化学です。本領域研究では、短寿命活性種制御という反応集積化の特長を最大限に生かし、従来達成困難であった各種分子変換法を構築するとともに、実際の生物活性物質合成ならびに機能性物質合成への展開を通じて実践的合成法として活用できることを明らかにします。

本領域研究により、中間生成物の分離・精製が不要となるなど有機合成を飛躍的に迅速化・効率化できるだけでなく、時間的・空間的反應集積化の特長を活かして短寿命活性種を分解する前に利用する新規で直截的な分子変換が実現できます。このような研究成果は、有機合成化学の学術水準の飛躍的向上・強化に繋がるだけでなく、新物質創成を通じて医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できると期待しています。

平成 21 年度第一回成果報告会

平成 21 年度第一回成果報告会(平成 22 年 1 月 9 日)は二名の外国人招待講演者(Tristan H. Lambert 先生 (Columbia Univ.), Jieping Zhu 先生 (ICSN)) による講演と 14 名の計画班員によるショートプレゼンテーションによる形式で行われ、89 名の参加があった。領域発足から 4 カ月程度ではあったが、計画班員による発表はいずれも今後の発展が大いに期待できる研究報告であり、新学術領域研究のコンセプトが浸透しているとの感触を得た。招待講演についても報告会を盛り上げるにふさわしい素晴らしい発表であった。Lambert 先生は一昨年 Columbia 大学でポジションを得た新進気鋭であるが、カルボカチオンが触媒する求核置換反応やパラジウム触媒反応とルイス酸による反応をワンポットで行う分子変換はいずれも斬新であった。Zhu 先生はフランスを代表する合成化学者であり、Ugi 反応などのワンポット多成分連結反応を巧みに利用した天然物や機能分子の合成を中心に最新の成果を発表された。



第 1 回若手シンポジウム (関西地区)

第 1 回若手シンポジウム(平成 22 年 3 月 6 日)は新学術領域に参画する計画班員とその共同研究者のみによる非公開の討論会として京都で開催された。関西地区のシンポジウムと称して行なわれたが、北海道、九州からもメンバーが集まり、30 名の参加者で活発な討議が行われた。まず、吉田領域代表がフロー・マイクロ合成のやり方というタイトルでセミナーを行い、続いて領域内の若手研究者 8 名によるショートプレゼンテーションと討議が行われた。領域メンバーが個々に開発してきた反応・手法に対して、フロー・マイクロ合成を利用して反応集積へといかに発展させていくかについて活発な意見交換がなされた。

計画研究 紹介

A01 班 反応集積化法の構築

研究代表	吉田 潤一 (京都大学)
研究課題	イオン反応の集積化
研究代表	柳 日馨 (大阪府立大学)
研究課題	ラジカル反応の集積化
研究代表	折田 明浩 (岡山理科大学)
研究課題	有機金属反応の集積化
研究代表	松原 誠二郎 (京都大学)
研究課題	特殊反応場の集積化

A02 班 生物活性物質の集積合成

研究代表	橋本 俊一 (北海道大学)
研究課題	ワンポット集積化を基盤とする生物活性含窒素多環式天然物の合成
研究代表	関根 光雄 (東京工業大学)
研究課題	機能性人工核酸の集積合成
研究代表	深瀬 浩一 (大阪大学)
研究課題	マイクロフロー合成と固相合成を基盤にした糖鎖ならびに関連化合物の高度集積合成
研究代表	中田 雅久 (早稲田大学)
研究課題	立体選択的タンデム反応の開発と生物活性物質の集積合成への活用
研究代表	谷野 圭持 (北海道大学)
研究課題	新たな集積合成手法に基づく多環性生物活性天然物の短段階全合成

A03 班 機能性物質の集積合成

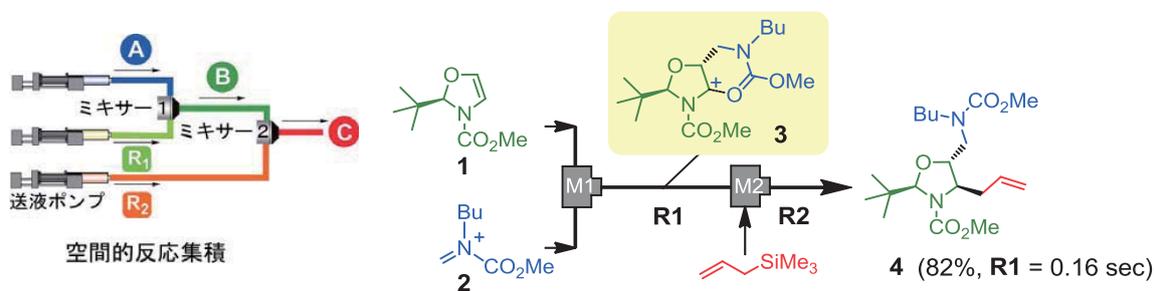
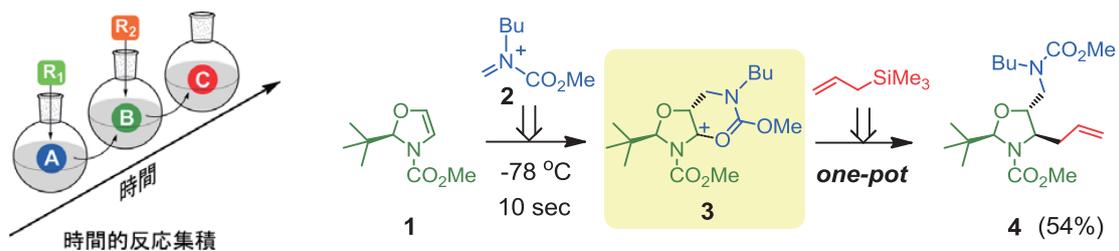
研究代表	戸部 義人 (大阪大学)
研究課題	集積化アルキンの反応制御による新奇芳香族化合物の創出
研究代表	鈴木 孝紀 (北海道大学)
研究課題	集合化を特徴とする動的酸化還元系分子の集積合成：次元秩序性の外部刺激制御
研究代表	北川 敏一 (三重大学)
研究課題	有機磁性材料の構築を目指したポリジアゾ化合物の集積合成
研究代表	久保 孝史 (大阪大学)
研究課題	新機能発見場としての巨大な二次元および三次元パイ共役系分子の創造と合成法の開拓
研究代表	新名主 輝夫 (九州大学)
研究課題	新奇 π 電子系オリゴマー類の合成法の開発とそれらの機能に関する研究

A01班 「反応集積化法の構築」

イオン反応の集積化: 吉田 潤一(京都大学大学院工学研究科・教授)

「カチオン三成分カップリング反応: 時間的反応集積化から空間的反応集積化への展開」

時間的反応集積化では実現困難な極めて短い滞留時間を空間的反応集積化により厳密に制御した結果、カチオン三成分カップリング反応における収率向上が実現した。

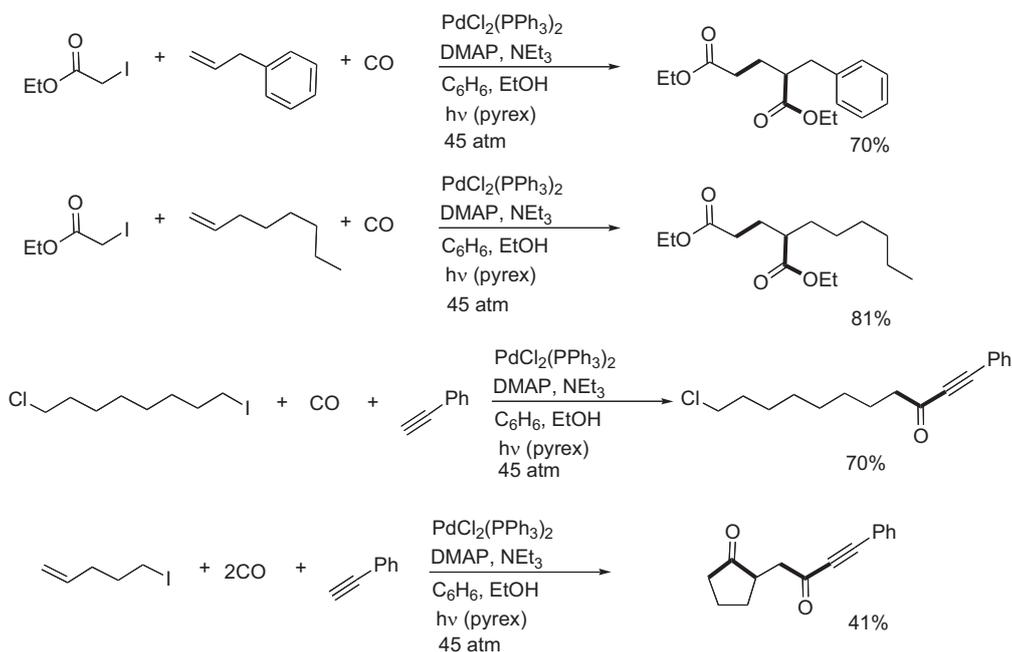


Chem. Lett. 2010, in press.

A01班 「反応集積化法の構築」

ラジカル反応・触媒反応の集積化: 柳 日馨(大阪府立大学大学院理学系研究科・教授)

「Pd錯体存在下での多成分連結型ラジカル反応」

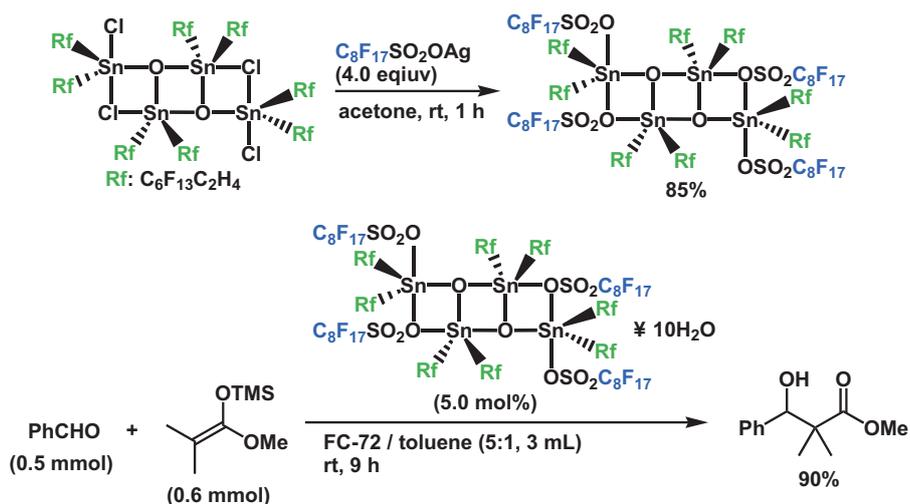


A01班 「反応集積化法の構築」

有機金属反応の集積化: 折田 明浩(岡山理科大学工学部・教授)

「有機スズクラスターを触媒に用いた二相系炭素-炭素結合反応」

スズ上をフルオロアルキル基で置換したジスタノキサンを銀パーフルオロオクタンサルホナートと反応させたところ、カチオン性ジスタノキサンが得られた。これを触媒に用いて、フルオロアルカンとトルエンとの混合溶媒系で向山アルドール反応を行ったところ、良好な収率で目的生成物が得られ、触媒も回収することができた。

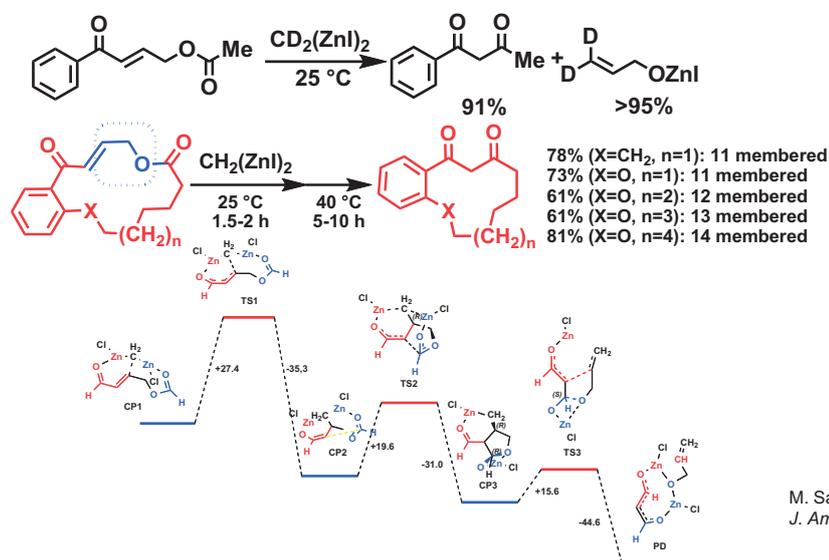


A01班 「反応集積化法の構築」

特殊反応場の集積化: 松原 誠二郎(京都大学大学院工学研究科・教授)

「二個の亜鉛が協力する反応場を用いる新規タンデム反応」

γ -Acyloxy- α,β -不飽和ケトンに対しbis(iodozincio)methaneを作用させると3段階の反応が集積した新規タンデム反応が進行する。この反応を利用し、3原子脱離による環縮小反応が行えた。また、理論計算により、このタンデム反応の詳細な検討を行った。



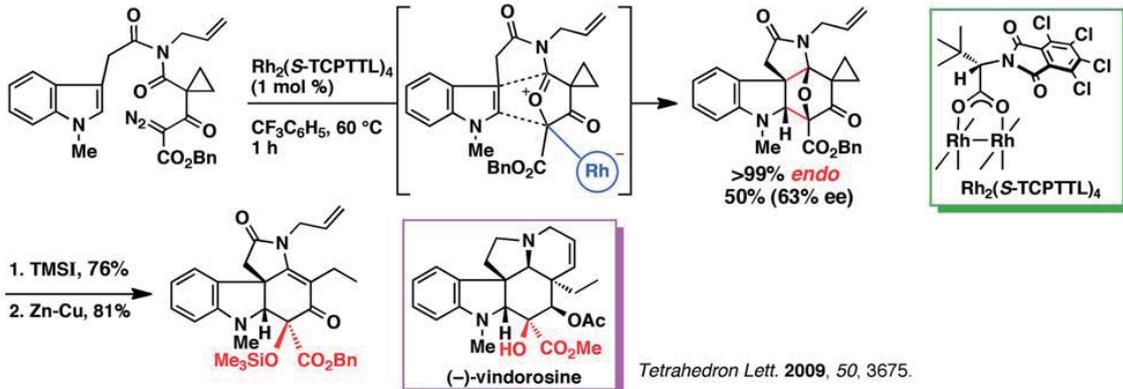
M. Sada, S. Matsubara
J. Am. Chem. Soc. ASAP (2010)

A02班「生物活性物質の集積合成」

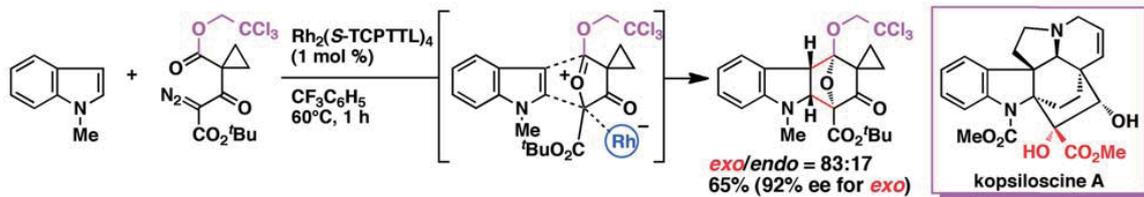
ワンポット集積化を基盤とする生物活性含窒素多環式天然物の合成:
橋本 俊一 (北海道大学大学院薬学研究院・教授)

「カルボニリドの付加環化反応を機軸とするインドールアルカロイドの触媒的不斉合成」

Asymmetric Approach to the Pentacyclic Skeleton of *Aspidosperma* Alkaloids



Asymmetric Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$

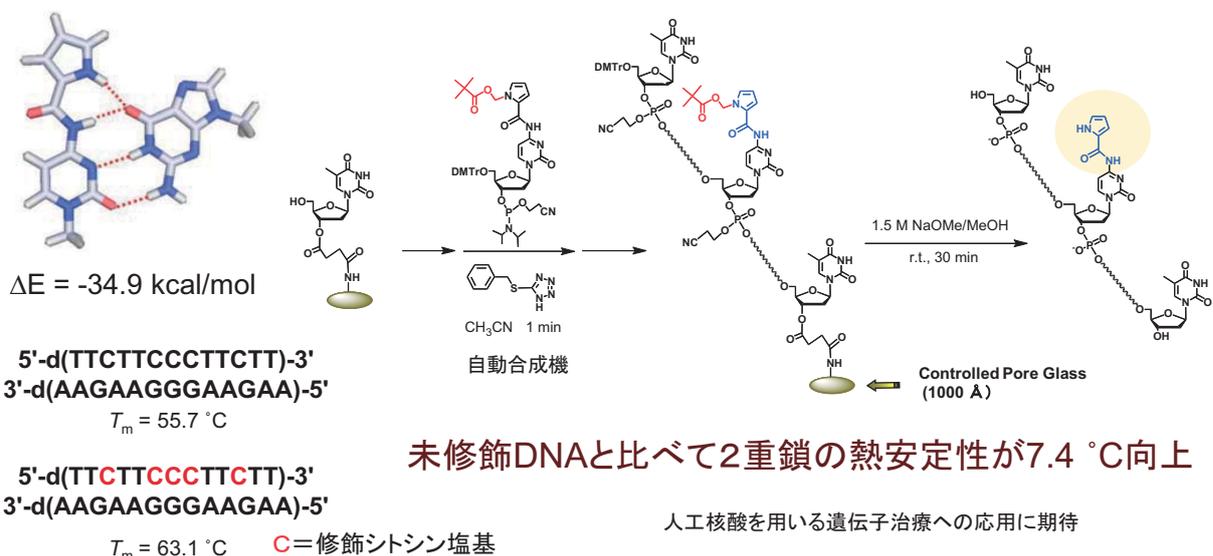


A02班「生物活性物質の集積合成」

機能性人工核酸の集積合成: 関根 光雄 (東京工業大学大学院生命理工学研究科・教授)

「塩基対結合能を増強した人工核酸の固相合成法の開拓」

強塩基性で安定な(ピロール-2-イル)カルボニル基をシトシン塩基のアミノ基に導入するとグアニン塩基と4つの水素結合で塩基対形成できることを理論計算で予想し、この修飾シトシン塩基をもつDNA13量体の固相合成を検討した結果、収率よく合成に成功した、また、この人工核酸の塩基対結合能が著しく向上することを見いだした。

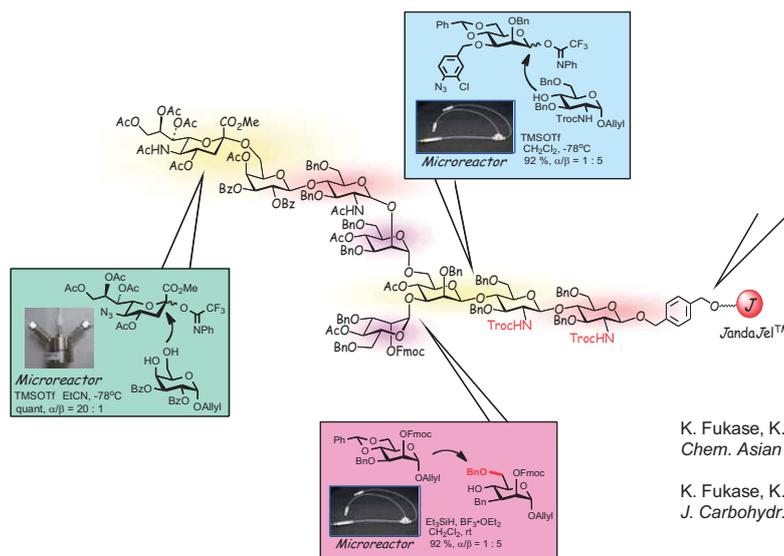


A02班 「生物活性物質の集積合成」

深瀬 浩一(大阪大学大学院理学研究科・教授)

「マイクロフロー合成と固相合成を基盤にした糖鎖ならびに関連化合物の高度集積合成」

マイクロフローシステムを用いて、 α -シアリル化反応、 β -マンノシル化反応、さらにベンジリデンアセタールの還元的開裂反応を効率的かつ大量スケールで実現した。さらに、JandaJel™固相担体に対して、各種糖フラグメントを効率的にグリコシル化することに成功し、複合型アスパラギン糖タンパク質糖鎖の初めての固相合成を実現した。



K. Fukase, K. Tanaka, and co-workers,
Chem. Asian J. **2009**, *4*, 574-580.

K. Fukase, K. Tanaka, Y. Mori,
J. Carbohydr. Chem. **2009**, *28*, 1-11.

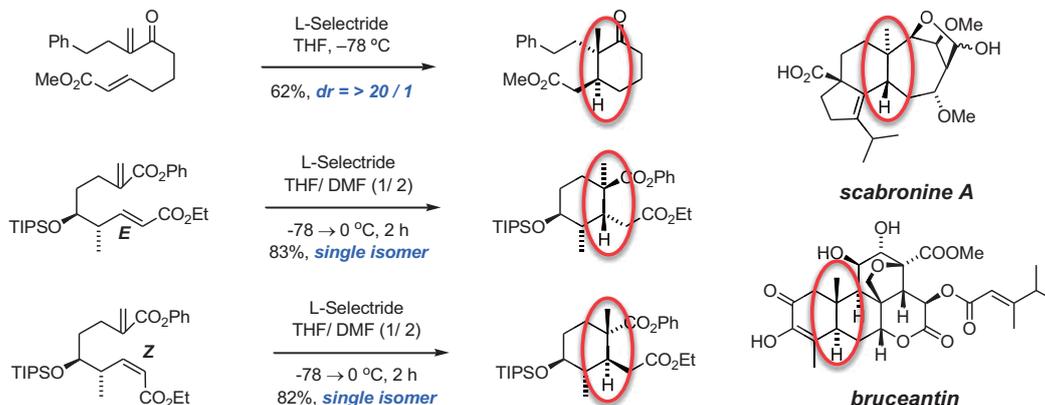
A02班 「生物活性物質の集積合成」

立体選択的タンデム反応の開発と生物活性物質の集積合成への活用

中田 雅久(早稲田大学理工学術院・教授)

「タンデム1,4-付加反応による含四級二連続不斉炭素の立体選択的構築」

β -位に置換基のない α,β -不飽和カルボニル化合物に対するヒドリドの1,4-付加反応は速いため、優先的に反応が進行し、分子内の適切な位置に電子欠乏性のアルケンがあれば、生じたエノラートがさらに1,4-付加反応を起こす。このタンデム1,4-付加反応による、含四級二連続不斉炭素の立体選択的構築法を開発した。本手法は、強力な抗腫瘍活性天然物、bruceantinをはじめ、各種テルペン類の立体選択的骨格構築に有効である。



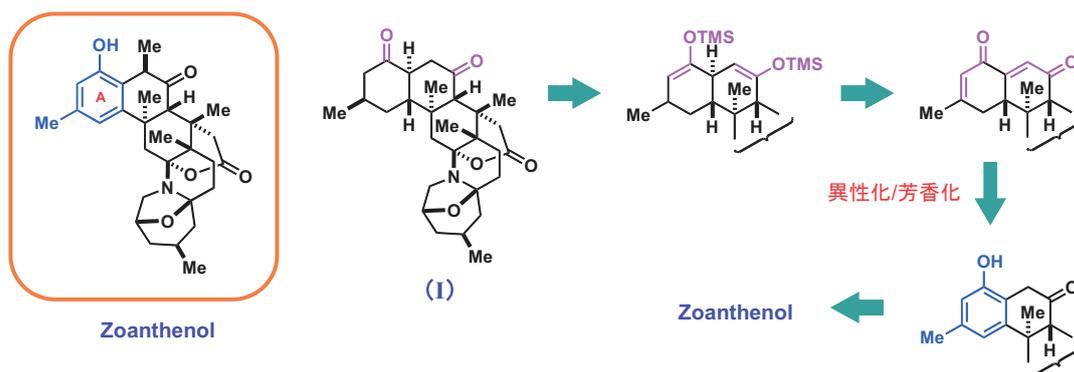
K. Orimoto, T. Fujii, M. Nakada manuscript in preparation.

A02班 「生物活性物質の集積合成」

官能基変換の集積化: 谷野 主持(北海道大学大学院理学研究院・教授)

「海産天然物ゾアンテノールの不斉全合成」

A環として芳香環を有するユニークなゾアンタミナルカロイドである、海産天然物ゾアンテノールの初の全合成を達成した。この成功の鍵となったのは、合成中間体 (I) においてA環とB環の2つのケトン部位を同時にエノールシリルエーテル化し、さらに同時にエノンに酸化する集積的官能基変換法の開発である。



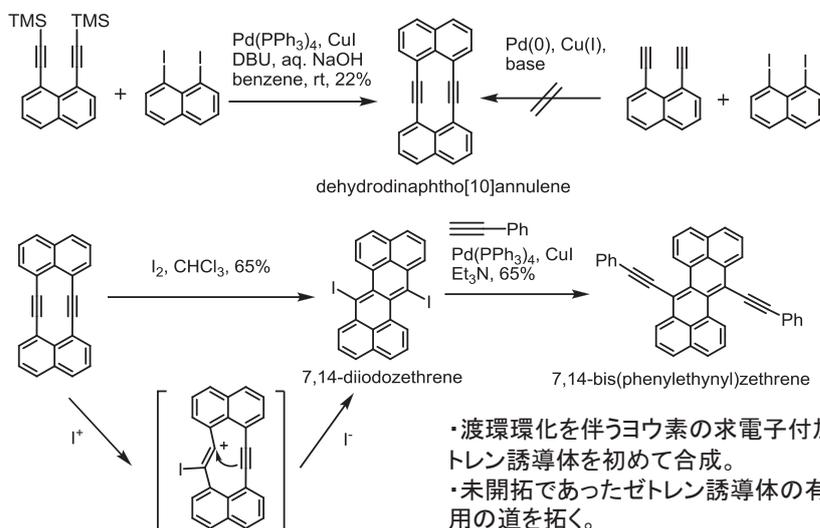
Y. Takahashi, F. Yoshimura, K. Tanino, M. Miyashita
Angew. Chem., Int. Ed., **48**, 8905-8908 (2009)

A03班 「機能性物質の集積合成」

新奇芳香族化合物の創出: 戸部 義人(大阪大学大学院基礎工学研究科・教授)

「デヒドロアヌレンの渡環環化によるゼトレン誘導体の合成」

ゼトレンは50年以上も前に合成された芳香族炭化水素であるが、大気下では安定でないためこれまで注目されてこなかった。近年、理論研究に基づきゼトレンが一重項ジラジカル性や非線形光学特性を示すことが予測され、注目を集めるようになった。本研究では、in situ脱保護-クロスカップリング法によるデヒドロナフト[10]アヌレンの合成と、その求電子的渡環環化による速度論的に安定化された7,14-二置換ゼトレン誘導体の合成を行った。



- ・反応系中(in situ)で脱保護とクロスカップリングを行うことにより、初めてデヒドロジナフト[10]アヌレンの合成を達成。
- ・通常のクロスカップリング条件下では、複雑な混合物となる。

R. Umeda, Y. Tobe
Org. Lett. **11**, 4104 (2009)

- ・渡環環化を伴うヨウ素の求電子付加により、安定な7,14-二置換ゼトレン誘導体を初めて合成。
- ・未開拓であったゼトレン誘導体の有機半導体、光電子材料への応用の道を拓く。

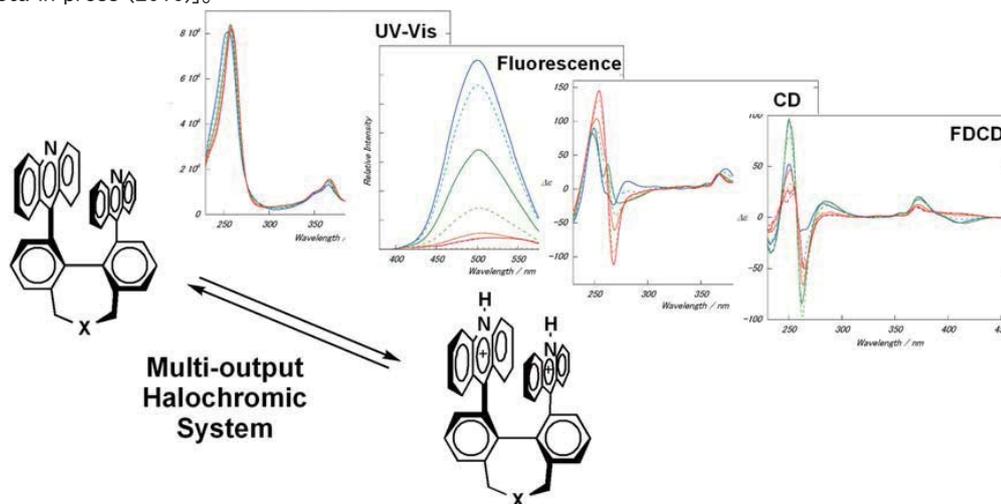
A03班 「機能性物質の合成と創成」

集合化を特徴とする動的酸化還元系の集積合成:
鈴木 孝紀(北海道大学大学院理学研究院・教授)

「ヘリカルな π 系を有する多重出力型分子応答系」

集積的な合成により、ジヒドロ[5]ヘリセン骨格を持つ動的酸化還元系を得た。光学活性体はビナフチル型ジカチオンとの可逆な相互変換に際して、UV-Vis、蛍光、CDの3つのスペクトル変化を示す多重出力応答挙動を示した [*Chem. Eur. J.* **15**, 9434 (2009)]。

同様なヘリカルな π 系を有するジヒドロジベンゾオキセピン/アゼピン誘導体では、アクリジン発色団へのプロトン化に伴うハロクロミズムで、UV-Vis、蛍光、CD、蛍光検出CDの4つのスペクトル変化の観測に成功した(下図) [*Chem. Lett.* in press (2010)]。

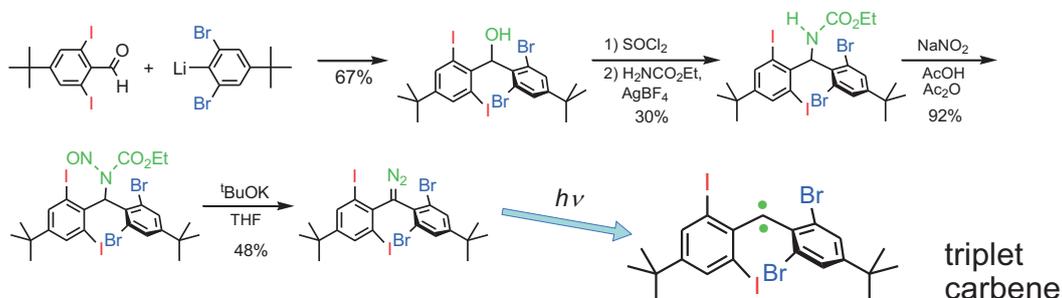


A03班 「機能性物質の集積合成」

有機磁性材料の構築を目指したポリジアゾ化合物の集積合成:
北川 敏一(三重大学大学院工学研究科・教授)

「ヨードおよびプロモ保護基による三重項ジフェニルカルベンの長寿命化」

寿命2[μ s]の活性種である三重項ジフェニルカルベンを安定化するためには、化学的に不活性な立体保護基の導入が有効である。導入可能な最大原子番号のハロゲン置換基をオルト位に4個配置した前駆体ジフェニルジアゾメタンを合成し、その光照射で発生するカルベンが半減期24 sの長寿命種であることを明らかにした。



lifetime 24 s

K. Hirai, K. Bessho, T. Kitagawa, T. Tomioka
J. Phys. Org. Chem. ASAP (2010)

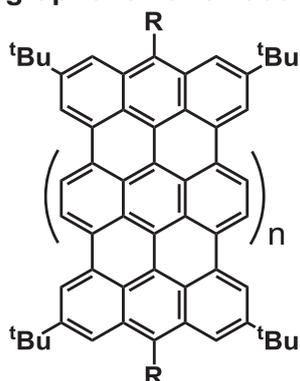
A03班 「機能性物質の合成と創成」

新機能発現場としての巨大な二次元および三次元パイ共役系分子の創造と合成法の開拓:
久保 孝史(大阪大学大学院理学研究科・教授)

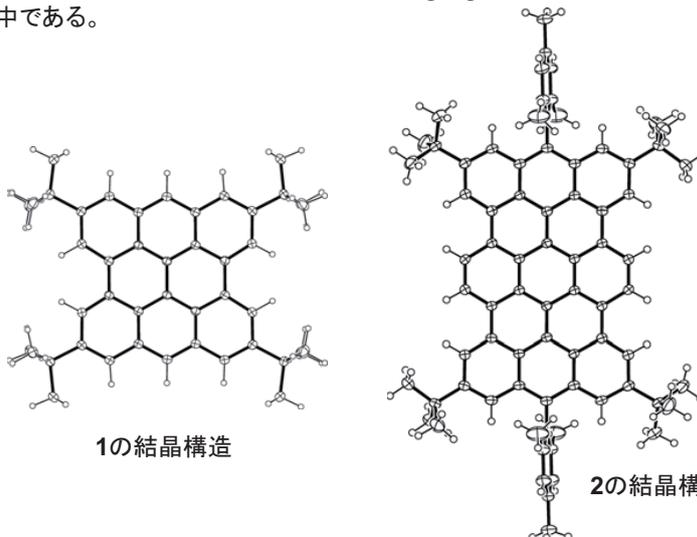
「グラフェンナリボンの合成とエッジ状態に関する研究」

グラフェンのzigzag端にスピンの誘起される原因を分子レベルで解明するため、グラフェンナリボンの電子構造に関する理論的考察と、分子の合成を行い、化合物1及び2の単離に成功した。X線構造解析を行い結合長を解析した結果、化合物ができるだけ多くのaromatic sextetを確保しようとするため、zigzag端にスピンの誘起されることが明らかとなった。現在3の合成を検討中である。

graphene nanoribbon



1: $n = 0$, 2: $n = 1$, 3: $n = 2$



1の結晶構造

2の結晶構造

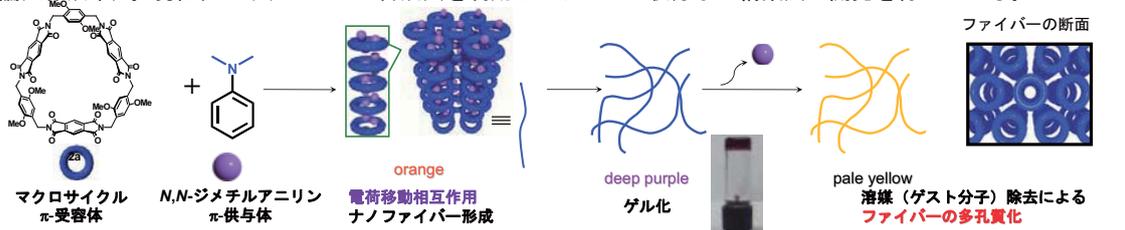
1) Hirao, Y.; Konishi, A.; Matsumoto, K.; Kurata, H.; Kubo T. *AIP Conference Proceedings*, accepted.
2) Shimizu, A.; Hirao, Y.; Kubo, T.; Nakano, M.; Botek, E.; Champagne, B. *AIP Conference Proceedings*, accepted.

A03班 「機能性物質の集積合成」

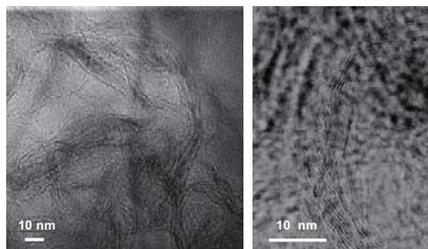
空間的反応集積化: 新名主 輝男 (九州大学先端物質化学研究所・教授)

「ピロメリット酸ジイミド基盤マクロサイクルの溶媒選択的ゲル化と自己集合による ナノファイバー形成」

合成目標であるチューブ状分子の構成単位であり π 電子不足の空孔を持つマクロサイクルは、 π 電子供与性のN,N-ジメチルアニリンによりゲル化してナノファイバーを形成する。ゲスト分子を除いて得られる多孔質ナノファイバーの構造を明らかにし、ファイバー空孔への π 電子供与性ゲスト分子の包接による着色を観測した(論文作成中)。現在、マイクロフロー合成法を利用したチューブ状分子の構築法の開発を行っている。



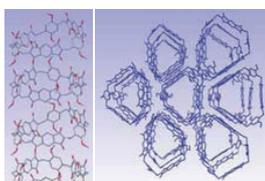
HR-TEMによる多孔質ファイバーの微細構造の観察



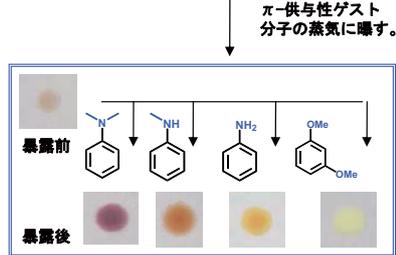
チューブ状構造が多数存在

単結晶のX線結晶構造解析結果

N,N-ジメチルアニリン+テトラクロロエタンから再結晶(溶媒分子は非表示)



チューブ状カラム形成およびカラム間の π - π 相互作用によるバンドル化



ゲスト分子の π -供与性の強弱により色が変化
電荷移動吸収帯